

ЦЕРЕБРАЛЬНИЙ ТУБЕРКУЛЬОЗ СЕРЕД ЛЕТАЛЬНИХ ВИПАДКІВ ВІЛ-АСОЦІЙОВАНИХ ЗАХВОРЮВАНЬ НЕРВОВОЇ СИСТЕМИ В ДНІПРОПЕТРОВСЬКОМУ РЕГІОНІ

К.Ю. Литвин

Резюме. В статті наданий ретроспективний аналіз 125 летальних випадків церебрального туберкульозу в Дніпропетровському регіоні, визначена його висока питома вага (67%) в структурі летальності від ВІЛ-асоційованих захворювань нервової системи. Наведена характеристика основних епідеміологічних і лабораторних показників.

Ключові слова: ВІЛ-інфекція, церебральний туберкульоз, летальність, ко-інфекція.

Туберкульоз є найпоширенішим опортуністичним захворюванням в багатьох країнах світу, де ВІЛ-інфекція набула масштабів епідемії. Відносний ризик туберкульозу серед ВІЛ-інфікованих осіб в порівнянні із ВІЛ-серонегативними пацієнтами більший в 20–37 разів за різними даними, у залежності від рівня епідемії ВІЛ. Вважається, що у 60–70% ВІЛ-серопозитивних осіб з часом виникне туберкульоз [1, 3, 4, 5]. В Україні туберкульоз є дуже серйозною проблемою суспільного здоров'я. Так, щороку виявляють близько 30 тис. випадків цієї хвороби, яка призводить до високої летальності. За даними епідеміологічного моніторингу, наданим Українським центром контролю за соціально небезпечними хворобами, основною ко-інфекцією та причиною смерті у хворих на СНІД у 2015 році, як і у попередній період, залишається туберкульоз, який за 6 місяців призвів до смерті 899 осіб, що становить 60,1% загальної кількості померлих від СНІД в Україні [6]. Ко-інфекція ВІЛ з мікобактеріями туберкульозу має синергічну дію; розповсюдження одної сприяє прогресуванню іншої. Поєднання цих інфекцій призводить до труднощів діагностики та невдачі лікування, значно збільшує ризик смертності [1]. Діагноз та лікування ВІЛ-асоційованого туберкульозу центральної нервової системи являє собою значні труднощі для клініцистів у зв'язку зі збільшенням ризику інших інфекцій ЦНС та злоякісних пухлин, атипової характеристики змін цереброспінальної рідини (особливо у пацієнтів з кількістю CD4 <50 клітин/мкл), лікарської взаємодії, термінів призначення АРТ, запального синдрому реконституції імунної системи та підвищення ризику негативних наслідків хвороби у порівнянні з імунокомпетентними особами та потребує особливого підходу до цієї проблеми [7, 8, 9, 10, 11].

В багатьох дослідженнях вказується, що найбільшу кількість екстрапульмонарних форм туберкульозу складають ураження центральної нервової системи, зокрема, туберкульозного менінгоенцефаліту [1, 2, 3, 5, 7, 8], але ці дані є суперечливими для різних регіонів світу. У зв'язку з цим актуальним є визначення епідеміологічних та лабораторних особливостей: ВІЛ та мікобактеріальної ко-інфекції. Адекватні знання проявів туберкульозу у ВІЛ-інфікованих пацієнтів є абсолютно необхідними для оптимального управління та зниження смертності та захворюваності.

Мета дослідження: визначити основні епідеміологічні та лабораторні характеристики у пацієнтів Дніпропетровського міського центру СНІД, померлих від ВІЛ-асоційованого церебрального туберкульозу в Дніпропетровську.

Матеріали та методи

Проведений ретроспективний аналіз 186 історій хвороб пацієнтів, померлих від ВІЛ-асоційованих захворювань центральної нервової системи, серед яких в окрему групу дослідження відібрані всі летальні випадки церебрального туберкульозу (125 історій хвороб) в міській клінічній лікарні № 21, м. Дніпропетровська в період з 2011 по 2014 рік. Статистична обробка результатів проводилась з використанням пакету прикладних програм «Statistica 7.0».

Результати дослідження та їх обговорення

Ретроспективний аналіз 186 історій хвороби пацієнтів, померлих від ВІЛ-асоційованих уражень нервової системи в період з 2011 по 2014 рік довів, що ураження головного мозку туберкульозної етіології складали переважну більшість – 125 хворих, або 67% всіх випадків патології нервової системи. Чоловіків було 64%, жінок – 36%. Вік хворих коливався від 21 до 61 року, та в середньому складав – $(39,0 \pm 7,9)$ років. В усіх випадках наявність туберкульозу була підтверджена при патоморфологічному дослідженні. Терміни від встановлення діагнозу ВІЛ-інфекції до вступу до лікарні були наступними:

- більше 10 років – 9 пацієнтів (7%);
- 5–9 років – 24 пацієнти (18%),
- 1–4 роки – 35 пацієнтів (28%),
- менше 1 року, у тому числі пацієнти, у яких ВІЛ-позитивний статус був встановлений при вступі до лікарні – 57 пацієнтів (45%).

Таким чином, переважна кількість пацієнтів – 92 (73%) вперше звернулась до лікаря у пізні терміни від початку захворювання, що значно знизило шанси, щодо успішного лікування. Шлях трансмісії інфекції був відомий у 83 пацієнтів, з яких 29 (35%) складали особи, які були інфіковані статевим шляхом та 54 (65%) парентеральним, як споживачі ін'єкційних наркотиків (СІН).

З усіх 125 померлих від церебрального туберкульозу ВІЛ-інфікованих пацієнтів тільки 19 (15%) отримували антиретровірусну терапію (АРТ), тривалість якої була від 3 тижнів до 5 років.

В 36 (29%) випадках мало місце поєднання церебрального туберкульозу з іншими інфекційними ураженнями нервової системи. В більшості спостережень це була ко-інфекція туберкульозу з грибковим менінгоенцефалітом – 13 випадків (36% від всіх комбінованих форм). Переважна більшість цих уражень викликана збудником – *Candida albicans* – 12 випадків. У 11 пацієнтів з туберкульозним ураженням головного мозку (31%) у лікворі була визначена ДНК EBV, в 8 випадках (22%) туберкульоз головного мозку діагностований разом з церебральним токсоплазмозом, у 4 (11%) – з ЦМВ-енцефалітом, також у 4 (11%) – з гнійним менінгоенцефалітом (у лікворі визначені *Staphylococcus haemolyticus* – 2 випадки, *Staphylococcus aureus*, *Streptococcus pneumoniae*). Неходжкінська лімфома у поєднанні з туберкульозом зареєстрована в одному випадку (3%) та була підтверджена при імуногістохімічному дослідженні.

У 7 (19%) з 36 пацієнтів з ко-інфекцією, були одночасно заражені трьома збудниками (кожен з яких врахований вище). Так, у 3-х хворих крім туберкульозного менінгіту було діагностовано EBV-інфекцію та кандидозний менінгоенцефаліт, у 2-х хворих у поєднанні з церебральним туберкульозом одночасно спостерігався менінгіт криптококової та кандидозної етіології (у лікворі ідентифіковані, як *Candida albicans*, так і *Cryptococcus neoformans*), та по одному випадку зареєстровано церебрального токсоплазмозу та гнійного менінгоенцефаліту, і EBV-інфекції та гнійного менінгоенцефаліту.

Аналіз основних лабораторних показників довів, що рівень CD4 серед ВІЛ-серопозитивних пацієнтів з туберкульозним ураженням ЦНС знаходився у межах від 0 клітин/мл до 700 клітин/мл; медіана (Me) CD4 дорівнювала 35 кл/мл (LQ-24,0, HQ-79,0) від мінімального показника менш ніж 40 РНК копій/мл до максимального – 10265000 РНК копій/мл. Вірусне навантаження (ВН) мало значний діапазон: від мінімального показника менш ніж 40 РНК копій/мл до максимального – 10265000 РНК копій/мл. Me ВН дорівнювала – 432896 РНК копій/мл (LQ-14313,0, HQ-728432,0).

Дослідження ліквору у пацієнтів з туберкульозним ураженням ЦНС визначило значні коливання основних показників. Так, вміст лейкоцитів у лікворі був від 0 до 1700 клітин/мл (у випадку поєднання з менінгітом, що був викликаний *Staphylococcus haemolyticus*). Середня кількість лейкоцитів у лікворі склала – $(116,4 \pm 4,6)$ кл/мл. Рівень протеїну в лікворі пацієнтів з церебральним туберкульозом коливався від 0,03 г/л до 2,30 г/л та в середньому $0,64 \pm 0,2$ складав 15 г/л (від 0,03 г/л до 2,30 г/л), а рівень глюкози був від 0,2 до 3,8 ммоль/л та в середньому дорівнював

(2,06±0,21) ммоль/л. Таким чином, хоча середні показники і відображали характерні для туберкульозного менінгіту зміни, в деяких випадках не спостерігалось типових змін, можливо внаслідок глибокої імуносупресії, або/і поєднаної ко-інфекції, що потребує подальшого вивчення можливого впливу.

Висновки

1. Церебральний туберкульоз займає перше місце серед причин летальності ВІЛ-інфікованих пацієнтів з ураженнями нервової системи в Дніпропетровському регіоні.

2. В більшості випадків (73%) в групі дослідження мало місто пізнього виявлення ВІЛ-статусу, наслідком чого став низький показник призначення АРТ (15%) та призвело до негативного наслідку захворювання.

3. Значну кількість випадків серед померлих з туберкульозом в Дніпропетровському регіоні складала ко-інфекція. Серед найбільш вагомих, поєднаних з мікобактеріями інфекцій були: гриби роду *Candida*, вірус Епштейн-Барр, стафілококи та токсоплазма.

4. Кількість CD4 в групі ВІЛ-інфікованих пацієнтів з церебральним туберкульозом має значний діапазон значень та може характеризувати, як глибоку імуносупресію (у більшості пацієнтів), так і нормальний імунологічний стан (як виключення).

5. Аналіз ліквору у ВІЛ-інфікованих пацієнтів з туберкульозним менінгітом в деяких випадках не мав характерних змін для даного діагнозу у ВІЛ – серонегативних осіб, що могло бути результатом, як глибокої імуносупресії, так і впливу ко-інфекції та потребує подальшого вивчення.

Література

1. Manifestations of tuberculosis in HIV/AIDS patients and its relationship with CD4 count / A. Jaryal, R. Raina, M. Sarkar, A. Sharma // *Lung India: Official Organ of Indian Chest Society.* – 2011. – N Vol. 28, N 4. – P. 263–266.

2. Phipps M. CNS tuberculosis: a longitudinal analysis of epidemiological and clinical features / M. Phipps, T. Harris, C. Power // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2006. – Vol. 10. – P. 99–103.

3. HIV infection-associated tuberculosis: the epidemiology and the response / H. Getahun, C. Gunneberg, R. Granich, P. Nunn // *Clin Infect Dis.* – 2010. – Vol. 50 – P. 201–207.

4. Autopsy study of HIV-1-positive and HIV-1-negative adult medical patients in Nairobi, Kenya / F.S. Rana, M.P. Hawken, C. Mwachari [et al.] // *J Acquir Immune Defic Syndr.* – 2000. – Vol. 24. – P. 23–29.

5. HIV-associated extrapulmonary tuberculosis in Thailand: epidemiology and risk factors for death / N. Kingkaew, B. Sangtong, W. Amnuaiphon [et al.] // *Int J Infect Dis.* – 2009. – Vol. 13 – P. 722–729.

6. ВІЛ-інфекція в Україні. Інформаційний бюлетень, 2015. – № 43. – 111 с.

7. Nelson CA. Tuberculosis of the central nervous system in immunocompromised patients: HIV infection and solid organ transplant recipients / CA. Nelson, JR. Zunt // *Clin Infect Dis.* – 2011. – Vol. 53, N 9. – P. 915–926.

8. Chamie G. HIV-associated central nervous system tuberculosis / G. Chamie, C. Marquez, A. Luetkemeyer // *Semin Neurol.* – 2014. – Vol. 34, N 1. – P. 103–115.
9. Lawn SD. Immunoreconstitution disease associated with mycobacterial infections in HIV-infected individuals receiving antiretrovirals / SD. Lawn, LG. Bekker, RF. Miller // *Lancet Infect Dis.* – 2005 – Vol 5 – P.361–373.
10. Multidrug-resistant tuberculous meningitis in patients with AIDS / GL. Daikos, T. Cleary, A. Rodriguez, MA. Fischl // *Int J Tuberc Lung Dis.* – 2003. – Vol.7 – P.394–398.
11. Mortality associated with central nervous system tuberculosis / HM. El Sahly, LD. Teeter, X. Pan [et al.] // *J Infect* – 2007 – Vol 55 – P.502–509.

ЦЕРЕБРАЛЬНЫЙ ТУБЕРКУЛЕЗ СРЕДИ ЛЕТАЛЬНЫХ СЛУЧАЕВ ВИЧ-АССОЦИИРОВАННЫХ ЗАБОЛЕВАНИЙ НЕРВНОЙ СИСТЕМЫ В ДНЕПРОПЕТРОВСКОМ РЕГИОНЕ

К. Ю. Литвин

Резюме. В статье предоставлен ретроспективный анализ 125 летальных случаев церебрального туберкулеза в Днепропетровском регионе, определен его высокий удельный вес (67%) в структуре летальности от ВИЧ-ассоциированных заболеваний нервной системы. Приведенная характеристика основных эпидемиологических и лабораторных показателей.

Ключевые слова: ВИЧ-инфекция, церебральный туберкулез, летальность, ко-инфекция.

CEREBRAL TUBERCULOSIS AMONG MORTALITY CASES OF HIV-ASSOCIATED DISEASES OF THE NERVOUS SYSTEM IN DNIROPETROVSK REGION

K.Y. Lytvyn

Summary. The article presents a retrospective analysis of 125 fatal cases of cerebral TB in Dnepropetrovsk region, defined by its high proportion (67%) in the structure of mortality from HIV-associated diseases of the nervous system. Characteristics of the main epidemiological and laboratory parameters is presented.

Key words: HIV infection, cerebral tuberculosis, mortality, co-infection.